

PERSONALIZOVANÁ FARMAKOTERAPIE V CHIRURGICKÉ INTENZIVNÍ PÉČI

Milan Kaška

Katedra chirurgie LF UK a Chirurgická klinika FN

v Hradci Králové

SOUČASNOST MEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU – KOMPLEXNÍ BĀDÁNÍ

- „- omiky“ („- omics): proteomika, genomika, metabolomika etc. (lipidomics, foodomics, transcriptomics, personal genomics, metagenomics, pharmacogenomics, **pharmacomicrobiomics**)
- Obecný přístup k výzkumu „složitých“ stavů – enormní objemy dat, složitě utříditelné vztahy prvků těchto soustav a predikce konsekvencí – bioinformatika
- **Bayesovská metoda** – možnost matematické analýzy medicínských / farmakoterapeutických multifaktoriálních dějů
- **Personalizovaná medicína** – léčba „šitá na míru“

PERSONALIZOVANÁ TERAPIE

- Personalizace v medicíně znamená individuální optimalizaci stavu zdraví založenou na dostupných informacích o nemocném včetně genomu.
- „Pravý lék, v pravý čas a v pravé dávce, pravému pacientovi, od pravého lékaře.“
- Tento přístup řeší nejen individuální diagnózu nemoci a její terapii včetně předpovědi jejího směřování a naplňování, ale i klinické hodnocení léku, funkce regulačních orgánů, rozvoj a dostupnost databází o (ne)žádoucích účincích léků a jejich interakcích etc.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY

- Závažné patologické stavy (sepsy, hemoragický šok, polytraumata, popáleniny etc.) vedou ke změnám kinetiky a dynamiky antibiotik:
- Základní zkoumané stavy: distribuce (V_d) a eliminace (clearance)
- *Adnan S. Int. J. Antimicrob Agents 2013,42:90-93*
- Co se děje?
- Významně se zvyšuje objem vody v těle v nefyziologické lokalizaci- intersticiální edém a tekutiny ve 3. (4.) prostoru při zvýšeném kapilárním úniku a aktivní substituci krystaloidů i. v.
- Důsledkem je pravděpodobně snížení plazmatické koncentrace antibiotik, což vede k selhání terapie event. k rozvoji rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům.

ETIOLOGIE SEPTICKÝCH STAVŮ V CHIRURGII

- Porušení kontinuity (především) distálního zažívacího traktu:
- Tupá a ostrá poranění břicha, cizí tělesa v GITu
- Poruchy hojení střevních anastomóz
- Translokace mikrobů při symptomatickém paralytickém ileu (akutní pankreatitida, cholecystitida, pelveoperitonitida etc.)
- Perforace zažívacího traktu při malignitách a zánětech (exulcerovaný karcinom céka, divertikulitida, Crohnova nemoc)
- Iatrogenní poranění GITu peroperačně, při endoskopii
- Koncentrace mikroorganismů v obsahu GITu (duodenum 10^4 – rektum 10^{12} / ml)

DOPORUČOVANÁ ANTIBIOTIKA PŘI SEPTICKÉ PERITONITIDĚ

- Betalaktamy-peniciliny (piperacilin / tazobaktam),
- Karbapenemy (meropenem),
- Aminoglykozidy (gentamicin),
- Glykopeptidy (vankomycin)
- Cefalosporiny (cefotaxim, cefoperazon)
- Metronidazol

SOUČASNÉ CÍLE POZNÁNÍ

- Změny v distribuci a eliminaci antibiotika vyžadují predikci jeho individuálního dávkování, aby bylo dosaženo cílového vztahu PK / PD, který podmiňuje baktericidní účinek.
- Možnosti a cesty predikce:
- simulace PK na základě TDM
- simulace PK/PD např. metodou „Monte Carlo“ modelování
- Využití „*a posteriori*“ rozvinuté Bayesovy formule jako metodiky biostatistické analýzy získaných dat – koncentrace antibiotik v tělesných tekutinách, parametry orgánových soustav, věk etc.

LITERÁRNÍ DOKLADY AKTUÁLNOSTI PROBLÉMU

- AlSalim et al. Outcome analysis of 162 colon injuries in patients with penetrating abdominal trauma: concomitant stomach injury results in higher rate of infection, Trauma 2004
- Kim j et al. Outcome analysis of patients undergoing colorectal resection for emergent and elective indications. World J Surg 2008
- Rovera F et al. Infectious complications in colorectal surgery. Surg Oncol 2007
- Watanabe A et al. Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery. Surg Today 2008
- Fuentes F et al. In vivo and in vitro study of several pharmacodynamic effects of meropenem. Scand J Infect Dis 1995
- Belzberg H et al. Imipenem levels are not predictable in the critically ill patient. J Trauma 2004
- West MA. Inflammation and the host response to injury. Trauma 2008
- Lodise et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2009

SOUČASNÉ ZNALOSTI PK A PD ANTIBIOTIK PODÁVANÝCH KRITICKY NEMOCNÝM

- Letalita na sepsi léčenou antibiotiky dosahuje podle různých zdrojů 40-60 %
- Velkou úlohu v rozvoji infektu a možnosti jeho správné terapie hrají kovariáty vázané na věk a patofyziologické kovariáty (edém, ascites, renální, hepatální, enterální a kardiální dysfunkce, kompartmentové syndromy etc.).
- Mehrotra R et al. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004
- Li C et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother* 2005
- Martínková J et al. Tolerability and outcomes of kinetically guided therapy with gentamicin in critically ill neonates during the first week of life: an open-label prospective study. *Clin Ther* 2010;32(14):2400-14.

VOLBA ANTIBIOTIK

- West MA. J Trauma 2008, 65:1511-9 - nemocní s infekcí po polytraumatu.
- SOP - standardní operační postupy
- **Gentamicin, Vankomycin, Tazocin a Meropenem**
- Vlivem kovariát / komorbidity je jejich účinek nejistý až nepředvídatelný (Fuentes, Belzberg, Lodise, Li).

PK/PD PRO PREDIKCI ANTIMIKROBNÍHO ÚČINKU ANTIBIOTIK

Klasifikace antibiotik	PK/PD	Definice vztahu PK/PD	Skupina ATB
Časově-dependentní (TD)	$T > MIC$ (%) (40-50%)	Podíl dávkovacího intervalu (%), kdy plazmatické koncentrace antibiotika v čase po podání (AUC) převyšují hodnotu MIC patogenu (nejméně 40-50%)	BETALAKTAMY-PE piperacilin KARBAPENEMY meropenem
Účinek závislý na plazmatické koncentraci	$C_{max}/MIC > 8$	Poměr C_{max} k MIC patogenu	AMINOGLYKOSIDY gentamicin
Účinek závislý na koncentraci i na čase	$AUC_{0-24}/MIC > 400$ C_{min}/MIC	Poměr AUC za 24 hod. k MIC patogenu	GLYKOPEPTIDY vankomycin

PD: MIC *in vitro* / EUCAST
PK: C_{max}, C_{min}, AUC

Udy A et al: Chest 2012 1142:30-39 (f4x100% T-eradikace)

ZÁKLADNÍ POJMY, PARAMETRY A JEJICH VZTAHY

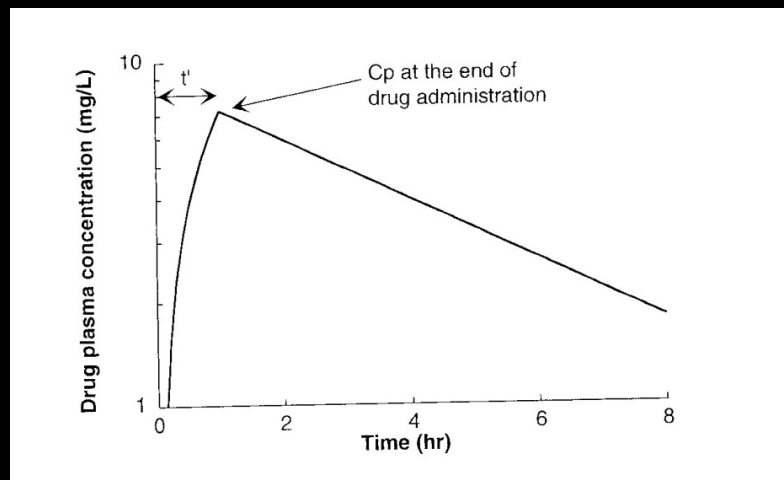
- **Farmakokinetika PK**
- $C_{\max ss}$, $C_{\min ss}$, C_p , distribuční objem V_d , D_N
- Clearance, konstanta eliminace, biologický poločas eliminace
- Odvozené (sekundární) kinetické parametry: AUC, k_e , $t_{1/2}$
- Dávkovací režim - dávka / dávkovací interval
- **Farmakodynamika PD**
- PD - stanovení MIC / doporučení EUCAST
- Stanovení MIC
- *Literární zdroje:*

iHedaya MA. Basic Pharmacokinetics, CRC Press, 2007, Taccon FS et al. Critical care 2010,

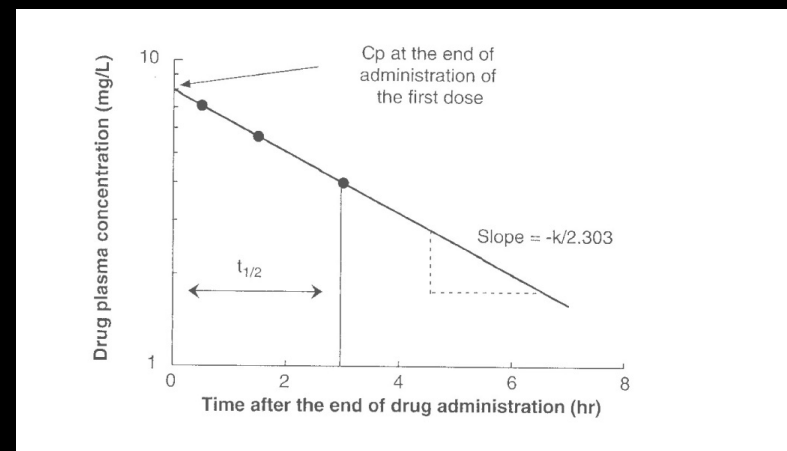
Nicolau DP. CID 2008

HEDAYA MA. BASIC PHARMACOKINETICS, CRC PRESS, 2007

Fig.1.2 The plasma concentration-time profile of gentamicin during and after administration of the first dose as a short IV infusion of duration t' .



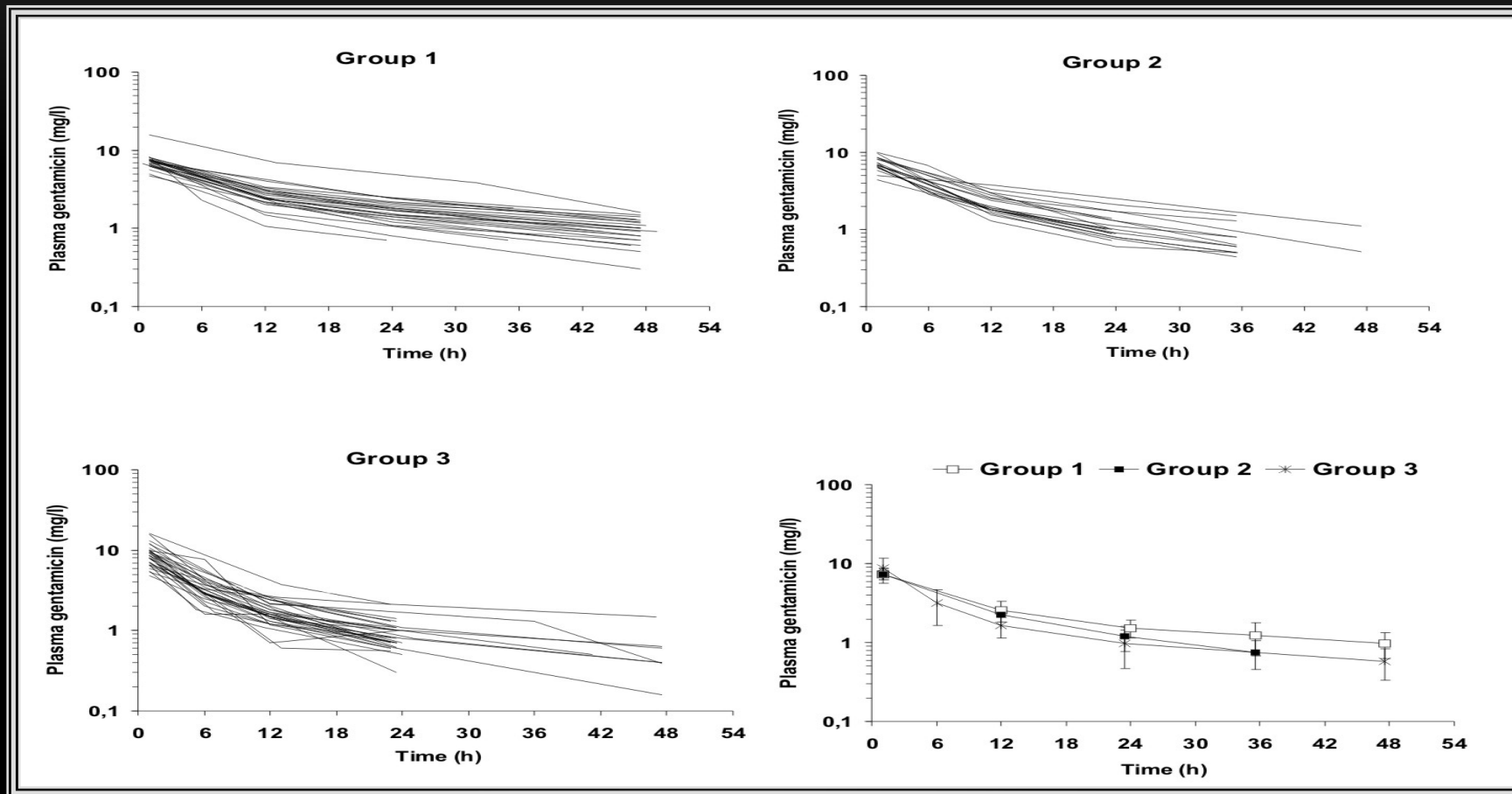
Graphical determination of the drug half-time and drug concentration at the end of drug administration from a semilog plot of the drug concentrations versus time after the end of drug administration



KLINICKÉ SOUBORY NEMOCNÝCH

- Pro zkoumání uvedených stavů použitím obecných formulací farmakokinetických zákonitostí lze ve vhodných souborech kriticky nemocných dosáhnout na užitečné hodnoty a analyzovat jejich vztahy s dalšími jevy a stavy s cílem nalézat doporučené dávky antibiotik v průběhu rozvoje i ústupu sekvestrace tekutin.
- Vhodnými stavy pro to jsou obecně rozvinuté SIRS různé etiologie, kde se můžeme infekce obávat, a proto se zabýváme její profylaxí, nebo je nemocný již septický a chceme **adekvátně léčit – dávkovat**. Pozitivní tekutinová (kumulovaná) bilance musí činit alespoň 10 l / den u dospělých nemocných, klesá diuréza (oligurie/anurie), střední art. tlak etc.

PLAZMATICKÉ KONCENTRACE GENTAMICINU U SEPTICKÝCH NOVOROZENCŮ PO 1. I. V. PODÁNÍ



Martínková J et al. Open-label, prospective study focused on tolerability and outcomes of kinetically guided therapy with gentamicin in critically ill neonates during the first week of life. Clin Therap 2011.

HYPOTÉZY A CÍLE STUDIE

„PERSONALIZACE ANTIBIOTICKÉ LÉČBY U CHIRURGICKÝCH NEMOCNÝCH SE ZÁVAŽNOU BAKTERIÁLNÍ INFEKČÍ A VÝZNAMNOU SEKVESTRAČÍ TEKUTIN“ – IGA MZ 2013 - 2015

- **Hypotéza**
- Výsledná koncentrace léku v cirkulující plazmě (krvi) je významně nižší než koncentrace potřebná (účinná).
- **Cíle**
- a/ popis změn plazmatických koncentrací a kinetických parametrů zvolených antibiotik v daných kritických stavech,
- b/ identifikace a validace zánětových ukazatelů,
- c/ individuální predikce dávkování antibiotik vycházející z předchozích dvou cílů,
- d/ vývoj programu pro PC (softwaru) simulujícího časový profil podávání a dávkování zkoumaných antibiotik.

PRŮBĚŽNÉ VÝSLEDKY

INDIVIDUÁLNÍ KINETICKÉ PARAMETRY MEROPENEMU (PŘÍKLAD NEMOCNÝCH V ČASNÉ A POZDĚJŠÍ FÁZI LÉČBY)

Pacient/ dávka meropenemu den ATB léčby	Expozice			Eliminace			T _{1/2} [h]	Vd [L/kg]
	C _{max} /C _{min} [mg /mL]	AUC ₀₋₈ [mg.h/L]	AUC _{0-inf} [mg.h/L]	CL _{tot} [L /hod]	CL _{ren} [L /h]	CL _{extraren} [L /h]		
01 1g/6 hod. den 0-6	26 / 7	35	59	16,6 100%	9,1 56%	7,5	2,2	0,41
03 1g/8hod. den >10	53 / 24	249	725	1,83 100%	0,67 49%	1,16	10	0,25

PERSPEKTIVY PERSONALIZOVANÉ FARMAKOTERAPIE ANTIBIOTIKY

- Doporučené postupy ve výzkumu léků pro léčbu bakteriální infekce.
- *EMA, June 2012*
- Podpora pro využití vztahu PK/PD v predikci dávkování v klinických studiích – a pro vyhodnocení kritérií potřebných k interpretaci testování citlivosti *in vitro* (EUCAST)
- Pro klinické studie: jakmile bude PK/PD predikce propracována, bude možno upustit od studií hledajících dávkování na základě klinických dat.
- Plán do budoucna: je žádoucí, aby při klinických studiích byl vztah PK/PD i nadále zkoumán, a to: pro každou indikaci, na základě citlivosti *in vitro*, kinetických, klinických a mikrobiologických dat.